Klinischer Nachweis der Opioidwirkung von Tilidin und Valoron^{R} N

Eva-Maria Landvogt-Hieber

1981

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546818_0040

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität München

Vorstand: Prof. Dr. W. Forth

Klinischer Nachweis der Opioidwirkung von Tilidin und Valoron^{R} N.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Eva-Maria Landvogt-Hieber

München

1980

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät

der Universität München

Berichterstatter:Prof.Dr.N.Weger

Mitberichterstatter:Prof.Dr.W.Forth

Dekan:Prof.Dr.W.Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 10.3.1981

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

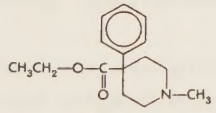
DISSERTATIONS · UND FOTODRUCK FRANK GmbH
8000 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2809090

INHALTSVERZEICHNIS

0.	Einleitung	1
1.	Tilidin Name	2
2.	Beschaffenheit	3
3.	Verwendung (Indikation)	3
4.	Wirkungscharakter	5
	Toxizität	9
5.	Symptome	12
6.	Nachweis	14
7.	Therapie	15
8.	Besonderheiten	16
9.	Kasuistiken	21
	a) Fälle aus der Literatur	21
	b) Eigene Fälle	22
1o.	Komplikationen	28
11.	Primäre Abhängigkeit	3o
12.	Valoron^{R} N - Arzneispezialität	31
13.	Beschaffenheit	31
14.	Verwendung (Indikation)	32
15.	Wirkungscharakter	32
	Metabolismus	35
	Toxizität	36
16.	Symptome	37
17.	Therapie	37
18.	Besonderheiten	37
19.	Eigene Fälle	41
2o.	Zusammenfassung	42
	Literaturverzeichnis	43

0. Einleitung

Auf der Suche nach potenten Analgetika, die nicht so ein hohes Abhängigkeitspotential besitzen, stieß das Forschungslabor einer deutschen pharmazeutischen Firma auf Tilidin.
Schon die Strukturformel, die eine große Ähnlichkeit mit Pethidin hat, als auch erste klinische Erfahrungen zeigten, daß die Gefahr einer Drogenabhängigkeit nach Applikation von Tilidin ebenso groß ist, wie nach Verabreichung anderer synthetischer Opioide (Beil,1976; Daunderer,1977).
Aufgabe dieser Arbeit war, die Häufigkeit, die Erscheinungsformen und die Behandlungsmöglichkeit unerwünschter Wirkungen von Tilidin festzuhalten.
Dies geschieht in der Art der heute üblichen Karteikartenmuster für Giftnotrufzentralen.



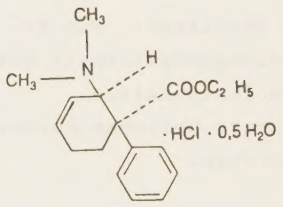
Pethidin

1. Name

Tilidin-HCL

Chemischer Name: DL-trans-2-Dimethylamino-1-phenyl-cyclohex-3-en-trans-1-carbon-säureäthylester-hydrochlorid.

Strukturformel:



Bruttoformel: $C_{17}H_{23}NO_2 \cdot HCL \cdot o,5\ H_2O$

Molekulargewicht: 318.9

(Goedecke, 1974)

2. Beschaffenheit

Die Substanz kann je nach Bedingungen wasserfrei oder mit o,5 Mol H_2O kristallisieren:

$C_{17}H_{23}NO_2$ HCL, Molekulargewicht 3o9.9; Schmelzpunkt 162° oder

$C_{17}H_{23}NO_2 \cdot HCL \cdot 1/2\ H\ O$, Molekulargewicht 318.9; Schmelzpunkt 128°.

Tilidin-Hydrochlorid-Semihydrat ist ein feines, farb- und geruchloses, kristallines Pulver von bitterem Geschmack. Die Struktur der Substanz wurde auf chemischem Wege und durch Analyse ihres Massen-, Kernresonanz-, Infrarot- und UV-Spektrums bewiesen (Goedecke,1974).

3. Verwendung (Indikation)

Tilidin fand als Analgetikum mit schnellem Wirkungseintritt und starker Potenz eine rasche Verbreitung. Tilidin (Valoron^R) diente ausschließlich zur Behandlung starker und stärkster akuter sowie chronischer Schmerzen. Bei leichten Schmerzen wurde es nicht empfohlen (Goedecke,197o).

Es kann sowohl parenteral (Ampulle à 5o mg oder 1oo mg) intravenös und intramuskulär oder oral (Tropfen zu 2o ml bzw. 1o ml; o,5 ml enthält 5o mg Tilidinhydrochlorid in 2o Tropfen; Kapsel: 1 Kapsel enthält 5o mg Tilidinhydrochlorid; Suppositorium: 1 Suppositorium enthält 75 mg Tilidinhydrochlorid) appliziert werden. Ab 15.4.198o: Gödecke^R Tilidin Injektionslösung, Tilidin-HCL (Goedecke,198o).

Nach Hauptmann, Ferbert (197o) ist die Tropfenform wegen ihrer altersentsprechenden Dosierungsmöglichkeit von großem Vorteil.
Bei Säuglingen und Kleinkindern bis zu zwei Jahren sollte nach Ansicht dieser Autoren Tilidin wegen des mangelhaften Abbaus bzw. Ausscheidung nicht angewandt werden. Bis zu seiner Verschreibungspflicht als Betäubungsmittel wurde Tilidin als preisgünstige Ersatzdroge für Heroin gehandelt (Berger, Börsch-Ising, 1979).
Als erste warnten Beil (1974) und Daunderer (1976) vor dem Mißbrauch von Tilidin. Beil berichtete 1974, daß Tilidin aufgrund der Annahme, daß es nicht abhängig mache, in dem Zeitraum von 1971 - 1972 zur Kupierung von Entzugserscheinungen angewandt wurde.
In Analogie zur Heroinbehandlung bei Opioidabhängigen um die Jahrhundertwende wurde bei den von Beil beobachteten jugendlichen Opioidabhängigen Tilidin zur Ersatzdroge.
Tilidin wurde nur oral mißbraucht (Kapseln,Tropfen), kaum mißbräuchlich gespritzt (Daunderer,1976; Beil, 1977). Die Angaben schwankten hier von 1o bis 7o Kapseln pro die und bis zu 1oo ml Tropfen oral. Die Wirkung wurde als eine euphorisierende beschrieben; bei Absetzen der Droge setzten Entzugserscheinungen ein, die wiederum denen bei Opioidabhängigen identisch waren.
Rezepte wurden gefälscht und von den Ärzten wurde Tilidin als Droge anfangs meist bedenkenlos oft und in größeren Mengen verschrieben (Jakob,1976; May et al., 1978). Ähnliches berichtet Daunderer (1976-1977).

4. Wirkungscharakter, Stoffwechselverhalten, Toxizität

Tammisto et al. (1974) fanden, daß Tilidin bei doppelter Dosierung im Vergleich zu Pethidin den gleichen analgetischen Effekt hat, jedoch bei gleicher Dosierung dieselbe atemdepressorische Wirkung eintritt (1976).
1o mg Morphin intravenös verursachen die gleiche atemdepressorische Wirkung wie 8o - 12o mg Tilidin intravenös (Romagnoli et al., 1975).
Schmid, Röthlein (1972) fanden bei 1oo Patienten mit chronisch rezidivierenden Schmerzzuständen mit 1o bis 15 Minuten einen schnelleren Wirkungseintritt der Tropfen gegenüber den Kapseln mit 15 bis 25 Minuten.
Teicher und Stelzer (197o) beschrieben folgenden Wirkungseintritt: Tropfen 15,7 Minuten, Kapsel 2o,3 Minuten, Ampullen 14,9 Minuten, Suppositorien 2o,4 Minuten bei einer Wirkungsdauer nahe der Vierstundengrenze.
Wieck et al. (1977) sehen nach einem Literaturstudium bei Anwendung von Tilidin über längere Zeit und in hohen Dosen keine Anzeichen einer Abhängigkeitsentwicklung. Tilidin besitzt nach Ansicht dieser Autoren jedoch einen deutlich opioiden Charakter.
Die Autoren stützen ihre Behauptung hauptsächlich auf eine Studie, die an Primaten und morphinabhängigen Affen erfolgte. Bei diesen konnte parenteral verabreichtes Tilidin die nach Morphinentzug auftretenden Abstinenzsymptome nicht kupieren, im Gegenteil die Abstinenzsymptome verstärkten sich.
Nach wiederholter parenteraler Applikation konnte sich keine physische Abhängigkeit entwickeln.

Eine Doppelblind-Cross-over-Studie an Probanden (Jasinski,Nutt,1973) erbrachte nach oraler Gabe ein anderes Ergebnis. Im Substitutionsversuch konnten mit Tilidin die nach Morphinentzug auftretenden Abstinenzsymptome abgeschwächt werden. Auch hier wurde die Beobachtung gemacht, daß die analgetische und damit opioidähnliche Wirkung nach oraler Applikation besser sei als nach parenteraler.

Dieses und die Tatsache, daß das Maximum der Wirkung nach oraler Tilidingabe bezüglich der opioidähnlichen Symptome später als bei anderen Opioiden eintritt, spricht für die "Metaboliten-Wirkung"; das heißt, parenteral appliziertes Tilidin hat eine ganz andere Wirkung als oral verabreichtes, das im first pass effect in der Leber sofort in seine Metaboliten Nortilidin und Bisnortilidin zerlegt wird (Vollmer,Poisson,197o).und nur diese haben eine stark opioidähnliche Wirkung. Auch die analgetische Wirkung oral verabreichten Tilidins ist stärker als die parenteral verabreichten Tilidins. Schmerzpatienten vermieden stets die Verabreichung parenteraler Tilidingaben wegen ihrer Nebenwirkungen und ihrer geringen analgetischen Wirkung und bevorzugten die orale Gabe.

Der Hersteller zog daher auch vorübergehend die Ampullenform aus dem Handel. Auch Drogenabhängige mieden nach einmaligen Versuch die parenterale Gabe von Tilidin und mißbrauchten lediglich die orale Form in steigender Dosierung und Häufigkeit (Berger et al.,1979).

Härle und Niederdellmann (197o) fanden bei einer klinischen Prüfung eine opioidähnliche analgetische Wirkung mit einem durchschnittlich 1o Minuten schnellem Wirkungseintritt nach oraler Applikation.

Bei unzerbissenen Kapseln trat die Wirkung erst nach 2o bis 3o Minuten ein. Die Wirkung betrug 3 bis 4 Stunden.
Nach Langzeitbehandlung traten keine Entzugserscheinungen nach Absetzen auf.
Wegen nicht ausreichender analgetischer Wirkung nach intramuskulärer Injektion von Tilidin mußte bei 37 von 185 Fällen von Carcinompatienten zusätzlich Promethazin dazugegeben werden, in weiteren 7 Fällen war das Präparat unwirksam (Scholz, 1972).
Teicher und Stelzer (197o) fanden im Doppelblindversuch bei 1o Patienten nach einer intramuskulären Injektion nur in 51% der Fälle eine analgetische Wirkung (Placebo 28%).
Fröhlich therapierte 1971 15 Patienten mit malignen Tumoren, mit neurologischen Erkrankungen, mit Arthrosen, mit Koliken, Pleuritis und mit Thrombophlebitis 1o bis 31 Wochen lang in einer durchschnittlichen Dosierung von 3 mal 5o mg Tilidin oral oder intramuskulär.
In 3 Fällen war die Applikation von Tilidin wirkungslos. Hier erwähnt der Autor nicht, ob Tilidin parenteral appliziert wurde. Drei weitere Patienten hatten Schwindel und ein Patient 15 Minuten nach Tropfengabe Erbrechen.
Tomek(1972) fand eine Wirkungsdauer von 5o mg Tilidin intramuskulär, die er 5o Patienten postoperativ verabreichte - meist allerdings in Kombination mit Triflupromazin - von vier Stunden im Mittel.
Romagnoli und Keats,1975, fanden dieselben Nebenwirkungen nach Gabe von Tilidin wie nach Gabe von Morphin, nur war deren Dauer mit häufiger Übelkeit und Erbrechen länger.

36 % (n=38) aller Polytoxikomanen bezeichneten Tilidin als Ersatzmittel, 3o % beschafften sich Tilidin illegal. 54 % (n=59) gaben die Notwendigkeit einer Dosissteigerung an, 8o,8 % (n=42) verspürten nach alleiniger Einnahme von Tilidin Entzugserscheinungen. 57 % der Befragten applizierten Tilidin oral in Tropfenform (Berger,Börsch-Ising, 1979).
Kuschinsky und Lüllmann schrieben 1978, daß sich Tilidin wie ein typisches Opiat in Bezug auf Schmerzstillung, Euphorieauslösung und Suchtentstehung verhält und keinerlei Vorteile gegenüber anderen Opiaten besitzt.
Ringwelski (1975) fand folgende Resorptions- und Eliminationszeiten:

Beschreibung des Vorganges	Halbwertszeiten
Elimination aus dem Resorption-Komp.(1) durch Fäzes	2,37 h
Resorption aus dem Resorption-Komp.(1) in das Plasma	o,57 h
Übergang aus dem Plasma in das extravasale Komp.(3)	2,21 h
Übergang aus dem extravasalen Komp.(3) in das Plasma	3,86 h
Elimination aus dem extravasalen Komp.(3) durch Urin	8,75 h
Elimination aus dem Plasma über Urin	8,75 h
Resultierende Elimination mit Fäzes nach biliärer Elimination und Rückresorption in das Plasma	29,5 h

Die drei für die Beschreibung der Pharmakokinetik entscheidenden Kompartimente sind: Resorptionskompartiment (1), intravasales Kompartiment (2) und extravasales Kompartiment (3).

Toxizität

Die Herstellerfirma nennt keine Toxizitätsangaben beim Menschen, sondern berichtet lediglich über Tierversuche:

		i.g.	s.c.	i.v.
Maus	LD 5o mg/kg	437,o	49o,o	52,o
Ratte	LD 5o mg/kg	417,7	4oo,o	74,1
Neugeb. Ratte	LD 5o mg/kg	19o,o		
Hund	LD 5o mg/kg	5oo,o		

(Goedecke,1974)

Bei Fütterungsversuchen von 2oo mg/kg Tilidin an Ratten über sechs Monate hinweg fanden sich Erregung, Haarausfall, eine auffallend blaße Leber mit erhöhtem Lebergewicht,z.T. mit einer läppchenzentralen Leberverfettung oder Follikelepithelaktivierung in der Schilddrüse mit weitgehende m Kolloidschwund. An Beaglehunden trat bei 12,5 - 25 mg/kg Körpergewicht vereinzelt Erbrechen auf, bei 5o mg/kg gehäuft Erbrechen sowie eine Sedierung. Nach 18 mg/kg kam es zu tonisch-klonischen Krampfanfällen mit anschließender Ataxie. Nach s.c. Injektion an Ratten trat an der Injektionsstelle Haarausfall, nässende Dermatitis mit gelegentlicher Nekroseneigung auf. Bei 1oo mg/kg s.c. trat eine Sedierung auf, der ab der 3. Versuchswoche eine kurze Erregungsphase folgte.

Histologisch fand sich neben einer mäßig auftretenden trüben Leberschwellung regelmäßig eine ausgeprägte, vorwiegend feintropfige Epithelverfettung (Hermann et al.,197o).
Tilidin wurde von einem 2o-jährigen Patienten angeblich in einer Menge von etwa 1ooo ml in Kombination mit Alkohol eingenommen (Klapetek,1973). Es wurden leider weder qualitative noch quantitative Untersuchungen durchgeführt. Der Patient wurde wegen sekundärer Kopfschmerzen bei chronischer bilateraler Sinusitis maxillaris mit Einzeldosen von 5o mg Tilidin behandelt.
Klinisch zeigte sich eine massive Hyperventilation mit Tetanie, starker Speichelfluß, Ataxie, psychomotorische Unruhe und mittelgradige Verwirrtheit. Der Blutdruck lag bei 11o/8o mm Hg, die Pulsfrequenz bei 12o Schlägen pro Minute. Außerdem konnte der Patient einzelne Farben nicht unterscheiden. Nach Gabe von Calciumgluconium intravenös und 5oo ml 5 %iger Glucose und 5 mg Valium intramuskulär konnte der Patient einen Tag später entlassen werden, da sich alle oben genannten Symptome zurückgebildet hatten. Außer einer anamnestisch bekannten Achylie befanden sich alle Blutbildkontrollen im Normbereich. Aufgrund dieser Symptombeschreibung und des Verlaufes läßt sich jedoch nicht ausschließen, ob es sich hierbei nicht um eine reine Alkoholintoxikation gehandelt hat.
Boven et al. (1976) beschreiben einen Barbiturat-Tilidin-Todesfall. Die Barbituratblutkonzentration betrug 33 mg/kg, die von Tilidin 4,3 mg/l (Nortilidin:3,o mg/l, Bisnortilidin:o,6 mg/l). In diesem dokumentierten

Falle kann die zusätzliche Einnahme von Tilidin zur täglich gewohnten Einnahme von Barbituraten die tödliche Atemdepression ausgelöst haben.
Durch eine Anfrage eines Giftnotrufzentrums wurde uns der Fall einer suizidalen Alkohol-Tilidin-Intoxikation (2o ml Valoron^{R} oral) bekannt, bei der eine Atemdepression behandelt werden mußte.
Durch die Gabe von Levallorphan (Lorfan^{R}) intravenös wurde bei laborchemischer Tilidinabhängigkeit mit Ausschluß eines vorausgegangenen Heroinmißbrauchs eine Entzugssymptomatik vom Herointyp ausgelöst (Daunderer,1977).
Dieckhöfer et al. berichten 1977 über drei Fälle primärer Tilidinabhängigkeit. Die neurologisch bedingten Schmerzsyndrome, die mit Tilidin behandelt wurden, waren im einzelnen eine Trigeminusneuralgie, ein Wurzelreizsyndrom nach Polytrauma mit Wurzelausriß und eine chronisch sensible Polyneuropathie. Die Dauer des Abusus betrug zwischen ein und sechs Jahren, wobei die mittlere Tagesdosis 3oo bis 75o mg Tilidin betrug. Alle drei Patienten wurden wegen nicht beherrschbarer Schmerzsyndrome stationär aufgenommen. Die Entzugssymptomatik stellte sich zwischen ein und vier Tagen nach Absetzen von Tilidin ein. Bei einem Patienten stellte sich zu Beginn des Entzuges eine lebensbedrohliche Ateminsuffizienz ein, die eine maschinelle Beatmung erforderte.
Die Behandlung erfolgte mit Distraneurin von maximal 12 Tabletten/die bzw. bis zu einer 34 Tabletten entsprechenden Infusionsmenge. Die Patienten wurden schmerzfrei bzw. deutlich gebessert entlassen und nach sechs bis zwölf Monaten zur Nachuntersuchung

einbestellt. Dabei wurden bei allen erneuter Analgetika-Mißbrauch und -Abusus festgestellt.

Tilidin hat wie Morphinanalgetika folgende Nebeneffekte: zentralnervöse Erregung neben Dämpfung, veränderte Sinneswahrnehmung, sedierende und hypnotische Wirkung, psychomimetische Effekte, Gewöhnung und Abhängigkeitsentwicklung, stimulierende Wirkung auf den kranialen Parasympathikus (Miosis, Bradykardie), Hemmung sowie bei höheren Dosen Förderung der spinalen Reflexe, Hirndurchblutungssteigerung mit Liquordruckerhöhung, Histaminliberalisation, Depression thrombencephaler Atmungssubstrate, Depression des Hustenreflexes, Bronchokonstriktion, Herzrhythmusstörungen, Myokarddepression, Tonus-, Sekretions- und Motilitätsänderungen des Gastrointestinaltraktes, Druckzunahme in den Gallenwegen, Stimulation der emetischen Triggerzonen in der Medulla oblongata, antidiuretische Wirkung, Stimulierung der abführenden Harnwege (Langrehr,1978).

5. Symptome

Im Tierversuch traten bei toxischen Dosen das Straub'sche Schwanzphänomen, klonische Krämpfe und zuletzt Seitenlage auf (Goedecke,1974).

Groh et al. (1971) verabreichten 4o Carcinom-Patienten mit starken Schmerzzuständen, die zuvor Opioide eingenommen hatten, Tilidin oral in einer Dosierung von 5o mg (2o Tropfen entsprechen 5o mg) täglich, über mehrere Tage oder Wochen hinweg. In dieser Doppelblindstudie traten bei den Patienten folgende Symptome auf: Schwindel, leichte Müdigkeit, Übelkeit,

Benommenheit, Drehschwindel mit Übelkeit. Bei zwei Patienten trat eine Empfindung mit gehobener Stimmungslage wie nach Alkoholgenuß auf.

Härle und Niederdellmann (197o) beobachteten bei 96 Patienten mit Schmerzen im Kiefer- und Gesichtsbereich nach Applikation von Tilidin in Kapsel- und Tropfenform Übelkeit, Erbrechen, Schweißausbruch, Schwindel, Benommenheit, Müdigkeit - wahrscheinlich vorübergehende zentralbedingte Nebenwirkungen.

Klapetek (1971) fand bei Langzeitapplikation von Tilidin bei Trigeminusneuralgien (1o Patienten) bei einer täglichen Mitteldosis von 196,1 mg oral sowie einer Kasuistik nach 219 g in 3o Monaten (1972) keine Nebenwirkungen.

Scholz berichtete 1972 bei gynäkologischen Carcinompatienten nach oraler bzw. intramuskulärer Applikation von 5o bis 2oo mg Tilidin bei 185 Patienten über Schwindel (9 Patienten), Müdigkeit und Benommenheit (11 Patienten), Erbrechen und Übelkeit (6 Patienten), Herzklopfen (4 Patienten) und sonstige Nebenwirkungen (5 Patienten).

Schmid und Röthlein (1972) fanden in 8 % der Fälle Müdigkeit und Benommenheit, in 3 % Erbrechen (1oo Patienten).

Teicher und Stelzer (197o) fanden folgende unerwünschte Wirkungen: am häufigsten Schwindel, dann folgten Übelkeit, Erbrechen, Müdigkeit und Stimulation.

6. Nachweis

Der laborchemische Nachweis von Tilidin erfolgte bevorzugt durch alkalische Extraktion im Urin, dann dünnschichtchromatografisch nach Stas-Otto, modifiziert nach v.Clarmann. Auch im Trennungsgang nach Cronheim-Ware wurde der Nachweis für Tilidin durchgeführt.

1) Die alkalische Extraktion

Arbeitsgang: 2o ml Urin werden auf ph 9,5 gebracht und auf eine Extrelut^{R}-Säule aufgetragen (Merck-Nr.117337). Eluiert wird anschließend mit 4o ml Dichlormethan/Isopropanol (85/15) und das Eluat eingedampft. Der Extrakt wird auf eine Kieselgel-Fertigplatte (Merck-Nr.5714) in 1,5 cm Höhe (Referenzhöhe) aufgetüpfelt und als Vergleich läßt man Tilidin Reinsubstanz und sein "Metabolitenmuster" (gewonnen aus Patienten-Urin) mitlaufen. Als Laufmittel dient hier LM ß: Chloroform/Äthanol/Ammoniak 25% - 8o/15/5. Andere Laufmittel sind alpha: Chloroform und Aceton - 4/1 und delta: Essigsäureäthylester und Aceton und Ammoniak 25% - 85/1o/5. Die Kieselplatten werden anschließend mit Jodreagenz oder Jodplateat besprüht. Andere Mittel sind Dragendorff Reagenz und Murnier und Racheboeuf. Die Gesamtlaufhöhe beträgt 1o cm.

Als Testgemische dienen T II, bestehend aus Methaqualon und seinen Metaboliten, und T IV, bestehend aus Morphin,Chinin,Nicotin und Diphenhydramin.

Ergebnis:

Bei II (T) alpha (LM) finden sich Tilidin-Metaboliten-Spuren kurz unterhalb der Methaqualon-Metaboliten.

Bei V (T) beta (LM): Tilidin-Metaboliten-Spuren auf Höhe von Diphenhydramin.

Bei V (T) delta (LM): Tilidin-Metaboliten-Spuren höher als Diphenhydramin.

2) Trennungsgang nach Cronheim-Ware zur quantitativen Bestimmung basischer Arzneimittel:
Der Farbstoff Bromkresolpurpur bildet als schwache Säure mit der basischen Substanz Tilidin eine salzartige Verbindung, die im Gegensatz zum freien Farbstoff mit Benzol extrahiert werden kann.
Bei der anschließenden Trennung kann die basische Substanz durch die Blaufärbung identifiziert werden (Cronheim,Ware,1948).

3) Pfleger,Ehrenthal und Biro (Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Universität des Saarlandes in Homburg, Medizinische Poliklinik der Universität des Saarlandes in Homburg) hatten immunologisch den Nachweis von Tilidin an Kaninchen durchgeführt.

4) Arnold (Institut für Rechtsmedizin der Universität Hamburg) hatte gaschromatografisch den Nachweis von Tilidin, Nortilidin und Bisnortilidin durchgeführt.

7. Therapie

1. Bei Intoxikationen mit Tilidin erfolgt zunächst die Behandlung der Elementarhilfe nach der ABC-Regel:

A = Atemwege freimachen (Erbrochenes entfernen, Intubation)
B = Beatmung
C = Circulation aufrechterhalten (Venenzugang, Plasmaexpander)

2. Bei Atemstillstand wird das Antidot Levallorphan (Lorfan^{R}) oder Naloxon (Narcanti^{R}) empfohlen (Romagnoli et al.,1975).
Falls keine Atemdepression besteht, sollte kein Morphinantagonist parenteral verabreicht werden, da sonst bei Drogenabhängigkeit vom Tilidintyp akut Entzugserscheinungen ausgelöst werden.
3. Entgiftung:
Lediglich nach oraler Giftaufnahme (Überdosierung, Suizidversuch) erfolgt eine Magenspülung und anschließende Kohle-, Natriumsulfatgabe.

8. Besonderheiten

a) Tilidinmetaboliten

Die Frage,ob nur Tilidinmetaboliten,z.B. Nortilidin und Bisnortilidin eine analgetische Wirkung hervorrufen, scheint bisher nicht untersucht zu sein. Die klinischen Befunde mit dem schnelleren Wirkungseintritt nach oraler Applikation, die hierbei seltener auftretenden Nebenwirkungen und die nie fehlende Wirkung mit Euphorie scheinen dies zu bestätigen. Bei Patienten mit starken Schmerzzuständen könnten die reinen Metaboliten parenteral oder oral verabreicht das optimale Analgetikum darstellen.

b) Eigene Bemühungen, das Suchtpotential zu dokumentieren

Daunderer (1976) warnte erstmals vor der Gefahr der Verschreibung von Tilidin an Drogenabhängige:
" In letzter Zeit häuft es sich bedenklich,daß

Münchener Ärzte an jugendliche Drogenabhängige angeblich für deren Entzug laufend und ohne Kontrolle Valoron^{R} verschreiben. Valoron^{R} (Tilidin) kann man als synthetisches Opioid bezeichnen, es unterliegt z.B. in den USA und in Frankreich den Bestimmungen der Betäubungsmittelverordnung und verursacht bei wiederholtem Gebrauch die Notwendigkeit einer Dosissteigerung und bei Absetzen schwere Entzugserscheinungen, die diejenigen des Heroins zum Teil übertreffen. Im Gegensatz zum Heroin ist lediglich die psychostimulierende Wirkung geringer. Man muß sich daher im Klaren sein, daß eine Verschreibung an Abhängige nur eine Substitution und keine echte Therapie beinhaltet. Dies ist nur vorübergehend in Ausnahmefällen gerechtfertigt. Abhängige Patienten sollten unbedingt nur von Fachstellen weiter betreut werden, die auch die Möglichkeit einer sinnvollen Entzugsbehandlung haben.
Eine Aufnahme von Valoron^{R} in das BTM-Gesetz wird leider noch einige Zeit in Anspruch nehmen."
Darauf erwiderte der Hersteller, daß Tilidin kein synthetisches Opiat bzw. Opioid sei, sondern ein Cyclohexenderivat, das bei Absetzen keine Entzugserscheinungen hervorrufen könne. Er meinte, daß die beobachteten Entzugserscheinungen in Wirklichkeit von einer vorausgegangenen Heroinabhängigkeit stammten.
Daunderer stellte daraufhin richtig:
" In Erwiderung auf meinen Leserbrief der Fa. Goedecke vermisse ich jede moralische Sorge um das Wohl von Hunderten von Patienten, die durch mangelnde wissenschaftliche Aufklärung in den letzten sechs Jahren von Valoron^{R} abhängig wurden bzw. ihre Morphin-

abhängigkeit auf Rezept weiterpflegten und somit ihre Therapiechancen verschlechterten.
Es wurde nie bestritten, daß Valoron^{R} eines der besten Analgetika ist, was auch nach Einstufung in das BTM-VV bleiben wird. Was kann einen verantwortungsvollen Medikamentenhersteller hindern, diesen zum Besten von zahlreichen Patienten unumgänglichen Schritt hinauszuzögern?
Es ist bemerkenswert, daß die klinische Erfahrung der Humantoxikologie an Hunderten von Patienten durch höchst fragwürdige Experimente an vier Affen, mit denen die Abhängigkeitsentstehung widerlegt werden soll, vom Tisch gewischt wird. Von unseren Drogenpatienten wissen wir, daß diese, wegen der dabei auftretenden Horrorzustände, Valoron^{R} nicht parenteral applizieren. So wundert es uns nicht, daß die Affen nicht mehr die Taste zu einer erneuten i.v.-Zufuhr drückten.
Es stimmt auch sicher nicht, daß bei Gabe von Valoron^{R} gegen morphinbedingte Entzugserscheinungen nur die Entzugsschmerzen unterdrückt werden und nach Absetzen von Valoron^{R} wieder die ursächlichen Entzugserscheinungen auftreten. Dies wäre bei morphinfremden Stoffen nach vier Tagen nicht mehr möglich. Außerdem kennen wir einige Fälle ausschließlicher Valoron^{R}-Abhängigkeit. Es handelt sich hierbei meist um Erwachsene. Die dabei auftretenden Entzugserscheinungen waren denen des Heroins in der Art, jedoch nicht im zeitlichen Ablauf völlig identisch. Notabene waren dies alles Patienten ohne Drogenvorgeschichte. Wir haben gemeinsam mit dem Max-Planck-Institut für Psychiatrie in München im Rahmen eines Forschungsprojektes für jugendliche Drogenabhängige

(Heroinabhängige) solange ambulant in einer absteigenden Dosis mit Tilidin substituiert, bis die Kriterien des ambulanten Programms erreicht waren (wie drogenfreie Bezugsperson, fester Wohnsitz, Arbeits- und Lehrstelle). Nach drei bis sechs Wochen machten die Patienten dann in der Klinik den Entzug von Tilidin, der völlig gleich verlief wie bei den direkt von Heroin entzogenen Jugendlichen. Durch Untersuchungen im Institut für Rechtsmedizin in München wurde ausgeschlossen, daß die Patienten zusätzlich weiter Heroin genommen haben.Ein weiterer wichtiger Grund, die Verschreibung von Valoron^{R} auf Spezialrezepten zu fordern, ist, daß nach Angaben des Landeskriminalamtes in München Rezeptfälschungen seit einiger Zeit fast ausschließlich mit Valoron^{R} vorkommen.

Auch kommt es vor, daß Patienten dreimal täglich ein Privatrezept für je zwanzig Milliliter Valoron^{R} vorlegten. Auf Veranlassung von einigen Apotheken ermittelte das LKA, daß es sich um ordnungsgemäß von Ärzten um ' 3x repetere ' ausgestellte Rezepte handelte. Solche Auswüchse können nur durch die Verschreibung nach der BTM-VV verhindert werden.

Die Frage,ob es sich bei Tilidin um einen opioidähnlichen Stoff handelt, ist weniger eine pharmakologische Frage, sondern muß anhand der klinischen Wirkung am Menschen entschieden werden.

Ich sehe hierin eine geschichtliche Parallele zum Versuch, Heroin zur Behandlung der Morphinabhängigen einzusetzen, - der Name stammt von der " heroischen " Behandlungsmethode - bis man feststellte,daß gerade Heroin zur Abhängigkeit führt. Auch Valoron^{R} wurde anfangs zur Behandlung von Heroinabhängigen

durch die Firma empfohlen. Erst seit 1975 wurde die Verschreibung an Drogenabhängige als Kontraindikation in den Packungsprospekt aufgenommen. Sicherlich spielt die Verschreibung von Valoron[R] an einige Hundert Drogenabhängige für die Firma umsatzmäßig keine große Rolle. Jeder einzelne Patient aber bedeutet für den Therapeuten ein schwerlösbares Problem und für die jeweilige Familie eine unsagbare Belastung. Zur Unterstellung unter die Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung sollte es nicht nötig sein, nachzuweisen, daß 6oo Patienten (Beil,1976) oder noch viel mehr Patienten Valoron[R] mißbräuchlich anwenden, oder ob das Medikament chemisch als opioidähnlich einzuordnen ist. Als Parallele sei unsere Erfahrung mit Ritalin[R] angeführt. Vor Unterstellung unter die BTM-VV hatten wir trotz langjähriger Bemühungen keinen Ritalin[R]-Abhängigen erfolgreich behandeln können, danach trat bei uns kein einziger Fall von Ritalin[R]-Abhängigkeit mehr auf,und die damaligen Abhängigen sind heute nahezu alle wieder voll sozial integriert. Die Anzahl der damals Ritalin[R]-Abhängigen war dabei unvergleichlich geringer als heute die Zahl der Valoron[R]-Abhängigen. Auf der gemeinsamen Fortbildungsveranstaltung der Münchner Ärzte, die Drogenabhängige betreuen, und der Verantwortlichen der Fa.Goedecke wurde offenbar, daß die praktischen Erfahrungen mit Valoron[R] in der Drogenszene der Firma völlig unbekannt sind, und die Verantwortlichen nicht gewillt sind, die Konsequenzen zu ziehen. Der Versammlungsleiter, Dr.Waldmann, beendete wegen nicht zu schlichtender Differenzen die Fortbildungsveranstaltung, nachdem der Vertreter des Bayerischen Innenministeriums zugesichert hatte, alles zu unternehmen,

daß Valoron^{R} baldmöglichst der BTM-VV unterstellt wird. Hoffentlich arbeiten bald alle Beteiligten zum Wohle unserer Patienten zusammen."
Die Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft warnte erneut in allen Ärzteblättern vor der Verschreibung von Tilidin (1977), die erste Warnung erfolgte am 7.12.1972.
Andererseits wurden Warnungen vor der gedankenlosen Verschreibung von Tilidin von anderer Seite unterdrückt (Jäger,1977).
Am 29.4.1978 wurde Tilidin und seine Salze in der 8. Betäubungsmittelgeichstellungsverordnung dem BTM-VV gleichgestellt (Arzneimittelkommission,1978).

9. Kasuistiken

a) Fälle aus der Literatur

Einen eindrucksvollen Fall von Valoron^{R}- Abhängigkeit mit Dosissteigerung und körperlichen Entzugserscheinungen schildert Schubert (1975), bei einem 24-jährigen Patienten, der seit einigen Jahren wegen wiederholten Gallenkoliken mit Analgetika behandelt wurde. Seit 1972/73 wurden ihm vom Hausarzt Valoron^{R}-Kapseln verschrieben. Anfangs mißbrauchte er täglich 5 - 7 Kapseln, nach Wochen steigerte der Patient die Dosis auf 7o Kapseln pro die.
Auf Empfehlung des Gesundheitsamtes ging er schließlich freiwillig in die Klinik, um sich entziehen zu lassen. Am Tag der Aufnahme nahm er noch 2o Kapseln Valoron^{R} zu sich. Nach 12 - 14stündiger Abstinenz: Zittern am ganzen Körper, Schweißausbrüche, bleierne Schwere in den Beinen und Rückenschmerzen. Er glaubte mit dem Kopf gegen die Wand rennen oder einen Berg

hinauflaufen zu müssen. Außerdem Mundtrockenheit, starker Durst, Gewichtsverlust von 2o Pfund in drei Monaten. 3o - 35 Zigaretten am Tag, kein Alkohol, Schlaflosigkeit ohne Valoron^{R}.
Beruflich wird ihm eine Kündigung wegen "Nachlässigkeiten" ins Haus geschickt. Er gerät in immer größere Geldschwierigkeiten wegen der immensen Medikamentenkosten. Körperlich läßt sich ein Libido- und Potenzverlust feststellen.
Bei Aufnahme waren erhöhte CPK-Werte (Muskeltrauma?), grenzwertige alkalische und saure Phosphatase festzustellen.
Die zunehmende Unruhe und Schlaflosigkeit wird zunächst mit Haloperidol behandelt. Keine Besserung. Danach spritzt man ihm wegen Dyskinesien im Kiefer-Halsbereich, auffallender Blässe und Schweißausbruch Akineton. Beides wird wenig später wegen mangelnden Erfolges abgesetzt.
Nach geringfügiger Besserung der Entzugserscheinungen bricht der Patient am darauffolgenden Tag gegen ärztlichen Rat die Behandlung ab und verlangt noch am gleichen Tag von seinem Hausarzt Valoron^{R}.
21 Fälle einer primären Tilidinabhängigkeit werden von Trojan et al.,1979, Dieckhöfer et al., 1977 und Berger,Börsch-Ising,1979 beschrieben. Hier wird widerlegt,daß die nach Absetzen auftretenden Entzugserscheinungen von einer vorausgegangenen Einnahme eines anderen Opioids stammen können.

b) Eigene Fälle

Bei der Auswertung der im Laufe eines Jahres (Mitte 1976 - Mitte 1977) auf der Toxikologischen Abteilung der II.Medizinischen Klinik der TU München behandelten

Drogenabhängigen vom Tilidintyp wurden folgende Beobachtungen gemacht (dankenswerterweise von Herrn Chefarzt PD Dr.v.Clarmann zur Verfügung gestellt):

Häufigkeit von Tilidin im Vergleich zu anderen Opioiden

Von den 293 Abhängigen (Heroin,Polamidon,Pentazocin,Tilidin,Polytoxikomane) waren 78,d.h. 26,6% der Patienten tilidinabhängig. In 12 Fällen konnte eine primäre Abhängigkeit nachgewiesen werden, wohingegen kein einziger Fall von primärer Heroinabhängigkeit beobachtet wurde. Als Nebeneffekt des Analgetikums Tilidin trat ein wohliges Gefühl der Entspannung auf. Aus diesem Grund nahmen die Patienten auch dann das Medikament noch ein, als sie keine eigentlichen Schmerzen mehr empfanden. Im weiteren Verlauf kam es zu einer beträchtlichen Dosissteigerung und zum Auftreten von unangenehmen Entzugserscheinungen bei kurzzeitigem Aussetzen der Einnahme, die bei erneuter Einnahme schlagartig wieder verschwanden. Bei allen diesen Patienten handelte es sich nicht um jugendliche Drogenabhängige, sondern um Erwachsene, die durch die Verschreibung des Hausarztes die Droge kennenlernten und sie dann mißbrauchten.
Insgesamt wurden 15,4% primäre Abhängigkeiten, 21,8% in Kombination mit Heroin, 26,9% mit Schlafmitteln und 35,9% mit anderen Morphinderivaten,Psychopharmaka und Äthanol erfaßt.

Nachweis des Tilidins und seiner Metaboliten erfolgte durch Untersuchung des Urins bzw. Vollblutes nach Stas-Otto.

Statistik

Bei einer Gesamtzahl von 78 Patienten mit Tilidinabhängigkeit bzw. -intoxikation im Patientengut der Toxikologischen Abteilung des Klinikums Rechts der Isar der Technischen Universität München zeigte sich folgende Verteilung:

Tilidin	12
Tilidin und Äthanol	2
Tilidin und Blausäure	1
Tilidin und Heroin	17
Tilidin und Heroin und Haschisch	1
Tilidin und Heroin und Schlafmittel	4
Tilidin und Methadon und Heroin	1
Tilidin und Schlafmittel	21
Tilidin und Schlafmittel und Äthanol	2
Tilidin und Morphinderivate	3
Tilidin und Morphinderivate und Äthanol	1
Tilidin und Schlafmittel und Psychopharmaka	1
Tilidin und Schlafmittel und Morphinderivate und Äthanol	2
Tilidin mit abgesetzter Drogenanamnese	2
Tilidin mit Drogenanamnese	5
Tilidin und Kokain und Äthanol	1
Tilidin und Folidolöl	1

Nachweis

Laborchemisch

Tilidin bzw. seine Metaboliten wurden in 13 Fällen,
basische Suchtmittel (Cronheim-Ware) in 8 Fällen,
Opioide in 1 Fall und
unbekannte basische Substanzen in 1 Fall
nachgewiesen.

Bei allen Patienten wurde eine Drogenabhängigkeit durch eine dokumentierte Anamnese, durch das klinische Bild sowie bei obigen Patienten durch den Giftnachweis und Ausschluß anderer Giftsubstanzen belegt.

Entzugserscheinungen

Körperliche Entzugserscheinungen bei chronischem Gebrauch wurden bei wiederholter Anwendung festgestellt:

Grad	Zeit (Std. nach letzter Drogeneinnahme)	Symptome
0	3 - 6	Verlangen nach Drogen
1	12	Ängstlichkeit, Ratlosigkeit
2	48	Zunahme der genannten Symptome, Mydriasis, Gänsehaut, Muskelzuckungen, heiße und kalte Schauer, Knochen- und Muskelschmerzen, Appetitlosigkeit
3	72	Zunahme der genannten Symptome, Hypertonie, Hyperthermie, Tachykardie, Tachypnoe, Schlaflosigkeit, Übelkeit
4	72	Zunahme der genannten Symptome, fiebriges Aussehen, Muskelkrämpfe, Diarrhoe, Erbrechen, Hyperglykämie, Schock, Tod im Kreislaufversagen.

Die Symptome waren denen der übrigen Opioide identisch, nur im zeitlichen Ablauf gegenüber Heroin verzögert.

Fetale Abhängigkeit
Durch uns wurde in einem Münchener Krankenhaus ein Neugeborenes mit Entzugserscheinungen des Grades 4 (Krämpfe,Schweißausbrüche,Zittern) ausfindig gemacht, dessen Mutter während der gesamten Schwangerschaft ausschließlich tilidinabhängig war, was durch eine Unzahl von gefälschten Rezepten nachweisbar war.

Verabreichung und durchschnittliche Dosis
Durch die bei allen Drogenabhängigen schriftlich fixierte Drogenanamnese wurde eine mittlere Tagesdosis von 15 ml pro die und Patient ermittelt.Extremwerte waren 6o ml. Kapseln wurden nur selten, Suppositorien nur in einem mitgeteilten Fall gebraucht. Alle Drogenabhängigen erklärten auf Befragen, nur einmalig die parenterale Applikationsform von Tilidin versucht und hierbei Kreislaufsymptome, Horrorzustände und Erbrechen beobachtet zu haben. Einige Pharmakologen meinen, daß Tilidin sublingual über den enterohepatischen Kreislauf in Nortilidin und Bisnortilidin verwandelt wird und daß nur diese Metaboliten morphinähnlich wirken.

Drogenbeschaffung

Während zu Beginn des Beobachtungszeitraumes fast ausschließlich Ärzte diese Droge verschrieben, stand gegen Ende des Beobachtungszeitraumes eine Beschaffungskriminalität in Form von Rezeptfälschungen, Diebstählen und Einbrüchen im Vordergrund. Zwischenzeitlich hatten wir alle Ärzte, die Valoron^{R} an Drogenabhängige verschrieben hatten, persönlich aufgeklärt. Laut Angaben des Landeskriminalamtes München beinhalteten 1976 8o % aller verfolgten Rezeptfälschungen Valoron^{R}. Im Juli 1977 wurden in einer Münchener Großapotheke 1o ooo 1o ml Fläschchen Valoron^{R} von einem Drogenabhängigen entwendet und damit der Schwarzmarkt versorgt. Nach Angaben der Drogenabhängigen schwankte im Frühjahr 1977 der Schwarzmarktpreis zwischen 5o.- DM und 22o.- DM/1o ml.

Behandlungsbereitschaft

In mehreren Fällen verließen Opioidabhängige, die nach einer Überdosis wiederholt stationär aufgenommen wurden, sofort wieder die Station und lehnten einen Entzug ab, weil sie von ihrem Hausarzt noch weiterhin Valoron^{R} verschrieben bekamen. In einem Falle war für den Patienten schon der Nachsorgeplatz mit Kostenzusage reserviert.

Als Voraussetzung für die Therapiebereitschaft waren in allen Fällen die verschreibenden Ärzte ermittelt und darauf hingewiesen worden, daß der Patient erst nach Beendigung der Verschreibung behandlungsbereit sei.

Opioidentzug mit Tilidin

In einem ambulanten Behandlungsprojekt des Max-Planck-Instituts wurden 7 Patienten in absteigender Dosis mit Tilidin behandelt und anschließend in einem Münchener Krankenhaus stationär entzogen. Diese Behandlungsmethode unterschied sich nicht von der Gabe von Polamidon (l-Methadon). Die Verabreichung als Kapsel war sogar sehr praktikabel. Ein klinischer Entzug konnte jedoch umgangen werden, während 5o% der behandelten Heroinabhängigen mit absteigenden Dosen Heroin einen ambulanten Entzug absolvierten (Feldhege,1975).

Überdosierung

In einem eigenen durch Urinproben nachgewiesenen Fall der Vergiftung mit Tilidin und Atemstillstand erwachte der bewußtlose Patient und atmete spontan nach Gabe des Morphinantagonisten Levallorphan (Lorfan^{R}, 2 mal 2 mg). Andere ähnliche Fälle wurden früher schon beobachtet (Romagnoli,Keats,1975).

1o.Komplikationen

Einige Patienten gefährdeten sich und ihre Umwelt durch Fehlverhalten im tilidinbedingten Drogenrausch, was in einem Fall eines jugendlichen Abhängigen verhängnisvolle Folgen hatte. Er zog sich am Arbeitsplatz eine schwere Blausäurevergiftung mit Verbrennungen zu, mußte im Hubschrauber eingeliefert und monatelang behandelt werden.

Eine 82-jährige Patientin,die zuletzt 5 mal 3o Tropfen Valoron^{R} von ihrem Hausarzt gegen Osteoporoseschmerzen verschrieben bekam, verstarb im Laufe des klinischen Entzugs an einem Herz-Kreislaufversagen (Tachyarrhythmia absoluta mit heterotropen Extrasystolen und Bigeminus,Hyperglykämie).

Ein weiterer Patient spritzte sich im Tilidinentzug Folidolöl (Alkylphosphat) in die Vene.
Ein 35-jähriger Tilidinabhängiger wurde nach einem Apothekeneinbruch, wobei er Valoron^{R}-Ampullen entwendet hatte, gestellt und wegen Entzugserscheinungen in das Bezirkskrankenhaus eingewiesen. Dort schluckte er auf dem Höhepunkt der Entzugserscheinungen in suicidaler Absicht eine Kapsel mit ca. 350 mg Kaliumcyanid. Wir flogen mit dem Hubschrauber dorthin, führten die Diagnostik und die Antidottherapie durch. Der Patient verstarb jedoch an den Folgen multipler Thrombosen am Hirnstamm am fünften Tag.
Ein 23-jähriger Patient mit einem insulinpflichtigen Diabetes mellitus, machte einen freiwilligen Entzug von Tilidin. Bis dahin hatte er täglich 20 ml Valoron^{R} zu sich genommen. Am 2.Tag, bei Beginn der Entzugserscheinungen, entläuft er von Station.
Bei einem 54-jährigen Patienten, der organisch an einer Lebercirrhose litt, starb an den Folgen der Intoxikation durch Valoron^{R}. Tilidin und seine Metaboliten wurden im Blut des Patienten gefunden.
Ein 20-jähriger Patient, der schon zweimal in stationärer Behandlung zum Tilidinentzug bzw. -intoxikation war, wurde wegen Selbstgefährdung bei Intoxikation in das Bezirkskrankenhaus eingewiesen und dort nach einem Rückfall verwahrt. Er hatte sich dort zu Beginn der Entzugserscheinungen in suicidaler Absicht 2 ml eines Pflanzenschutzmittels (Dichlorphos) i.v. injiziert. Durch sofortige Antidotbehandlung, Hubschrauberübernahme und Hämodialyse mit Hämoperfusion konnte er gerettet werden. Der Patient schluckte täglich 20 ml Valoron^{R}.

Ein 5o-jähriger Patient mit Tilidin-Alkohol-Entzugsdelir bot während seines dreimonatigen Krankenhausaufenthaltes auf einer Intensivstation das Bild eines schweren verlängerten fünfwöchigen Delirs mit Tracheotomie und Pneumonie. Der Tilidinnachweis im Blut des Patienten war positiv.

11. Primäre Abhängigkeit

Ein 38-jähriger Patient, der seit sechs Jahren nachgewiesen primär und ausschließlich Valoron^{R}-abhängig war, schluckte täglich 2o ml. Er wird zum klinischen Entzug eingewiesen, der sich in Unruhe, Mydriasis, Durchfällen, starken Schmerzen und Colitis ulcerosa und Anorexia nervosa als Begleiterscheinungen äußert. Als Komplikation stellte sich eine intrahepatische Cholestase ein, die während des Entzugs zunimmt (AP: von 299 U/l auf 84o U/l; gamma-GT: 164o U/l). Größe: 175 cm, Gewicht: 33,5 kg.

Eine 25-jährige Krankenschwester, die nachgewiesen seit vier Jahren tilidinabhängig ist, erhielt nach einer Zahnextraktion Valoron^{R} gegen Schmerzen. Seither verschrieben ihr verschiedene Ärzte und ihr Hausarzt laufend Valoron^{R}. Außerdem erwarb die Patientin die Droge durch zahlreiche Rezeptfälschungen und Diebstählen auf Station, um ihren täglichen Bedarf von 6o ml zu decken. Sie unternimmt mehrere Entzugsversuche, wird jedoch immer wieder rückfällig. Vor einem Jahr wurde eine tilidinbedingte cholestatische Hepatitis konstatiert, die mehrmonatige Krankenhausaufenthalte zur Folge hatte

Ein 31-jähriger Patient, der an PCP leidet, ist nach eigenen Angaben seit zwei Jahren tilidinabhängig (1o ml/die). Er begibt sich freiwillig in stationäre Behandlung und wird von Tilidin entzogen.

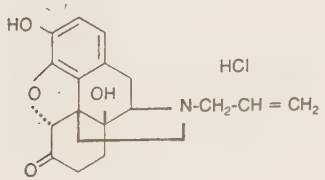
Valoron^{R} N

12. Arzneispezialität

In der Arzneispezialität Valoron^{R} N sind sowohl in Tropfenform als auch in Kapselform 5o mg Tilidinhydrochlorid mit 4 mg Naloxonhydrochlorid kombiniert.
Eine parenterale Applikationsform existiert nicht.

Chemischer Name von Naloxon: (-)-1-N-Allyl-7,8-dihydro-14-hydroxy-normorphinon-hydrochlorid.

Strukturformel:



Bruttoformal: $C_{19}H_{21}NO_4 \cdot HCL$

Molekulargewicht: 363,8
(Goedecke,1978)

13. Beschaffenheit

Wasserfreies Naloxon-hydrochlorid bildet farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 2oo-2o5°C.
Naloxon wird im allgemeinen als Naloxon-hydrochlorid-dihydrat eingesetzt (Goedecke,1978).

14. Verwendung (Indikation)
Valoron^{R} N hat die gleiche Indikation wie Valoron^{R}. Naloxon als fast reiner Antagonist mit ganz geringer agonistischer Wirkung auf die Pupillen (Goodman,Gilman,1975), soll die mißbräuchliche Anwendung von Tilidin einschränken.

15. Wirkungscharakter, Stoffwechselverhalten, Toxizität
a) Tilidin: siehe 4.
b) Naloxon:
Nach Hanlon et al. (1975) ist Naloxon ein schnell wirkender Morphinantagonist ohne ernsthaftere Nebenwirkungen. Naloxon wirkt allerdings sehr kurz und muß oral in hohen Dosen gegeben werden. Bis 3 g oral blockieren für 24 Stunden Heroinwirkungen. Nach Kurland et al. (1976) blockieren 2oo mg Naloxon oral 2o mg Heroin für 1o Stunden. Nach Fink und Zaks (1971) blockieren 2oo mg Naloxon oral für 6 Stunden 25 mg Heroin; 3 g Naloxon oral antagonisieren für 28 Stunden 25 mg Heroin. Unter dieser hohen Dosierung traten keine toxischen Symptome auf. Nach Goodman und Gilman (1975) blockiert 1 mg Naloxon intravenös gegeben 25 mg Heroin nur eine Stunde lang. Nach Fishman et al. (1973) erreicht die Plasmaradioaktivität von oral appliziertem Naloxon nach dreißig Minuten ihr Maximum, nimmt in den nächsten drei Stunden schneller ab als bei intravenöser Gabe.
Bei Patienten ohne Opioid-Anamnese wird Naloxon schneller als bei Opioid-Abhängigen bzw. nach erfolgtem Entzug im Urin ausgeschieden.
Oral aufgenommen gelangt Naloxon sehr schnell ins Blut.

Dieser " Naloxon-Spiegel " beruht hauptsächlich auf Naloxon-Metaboliten, die beim ersten Leberdurchgang entstehen und nicht mehr die Wirksamkeit des ursprünglichen Moleküls besitzen, also inaktiviert und damit wirkungslos sind (Goodman, Gilman,1975).
Nach Hug et al. (1978) wirkt Naloxon sechsmal stärker antagonistisch auf die opioidbedingte Atemdepression als Levallorphan. Brechreiz und Erbrechen wurden nicht beobachtet.
Im Rahmen einer Neuroleptanalgesie mit Fentanyl wird Naloxon (o,o5 mg i.v.) zum Zwecke der Verhinderung einer Atemdepression unmittelbar nach der Extubation gespritzt. In dieser Menge beeinträchtigt Naloxon nicht die Analgesie. (Schaer et al., 1978).
Die orale Wirksamkeit beträgt 1/125 bis 1/25o der parenteralen (Nutt,Jasinski,1974).
Die Pharmakologie der Metaboliten, die bei oraler Applikationsform entstehen, ist bisher nicht untersucht.

c) Valoron^{R} N

Die pharmakokinetischen Untersuchungen nach oraler Applikation von Valoron^{R} N ergeben für Valoron^{R} bzw. seine wirksamen Metaboliten eine Halbwertszeit von 4 - 6 Stunden, für Naloxon 1 Stunde. Zudem sind nach oraler Zufuhr 98% durch den first pass Effekt inaktiviert.
Gabka hat 1978 die Höhe der Naloxonmenge, die Valoron^{R} zugesetzt sind, durch einen klinisch experimentellen Reizschwellentest an der Zahnpulpa gemessen, die die analgetische Wirksamkeit von Valoron^{R}

nicht deminuiert. Bei einem Verhältnis Valoron^{R} : Naloxon von 1oo mg : 8 mg tritt kein Analgesieverlust, bei 1oo mg : 16 mg eine geringfügige Abschwächung und bei 1oo mg : 24 mg bzw. 1oo mg : 32 mg eine deutliche Beeinträchtigung der Analgesie ein.

Die Messungen wurden 9o Minuten bis zu 4 Stunden nach Einnahme einer genormten Mahlzeit begonnen. Die echte analgetische Phase dauerte bei einem Mischungsverhältnis Tilidin : Naloxon von 5o mg : 2 mg 25 Minuten, bei 1oo mg : 24 mg aber 5o Minuten !

Bei Patienten, die Valoron^{R} N mißbrauchen, kumuliert Tilidin, während Naloxon unter der für Entzugssymptome notwendigen Schwelle bleibt.

Die Schwellenkonzentration für Opioidabhängige für oral appliziertes Naloxon liegt bei 15 mg bis 3o mg und löst dabei geringe Abstinenzsymptome aus. Auch bei der als Beispiel verabreichten einmaligen Dosis von 2oo Tropfen Valoron^{R} N (2o Tropfen entsprechen 5o mg Tilidin) würden wegen der verschiedenen Halbwertszeiten Tilidin bzw. seine Metaboliten ihre stark analgetische Wirkung und damit auch seine Nebenwirkung aufgrund seines Morphincharakters auslösen (Heinzow,1979).

Wird die analgetische Komponente im Valoron^{R} N nicht beeinflußt durch die Naloxonzugabe, so dürfte auch die euphorisierende Komponente nicht beeinträchtigt werden (Heinzow,1978).

Metabolismus

Nach oral appliziertem Naloxon findet man im Blut kein freies Naloxon, sondern Metaboliten, die nicht dieselbe biologische Wirksamkeit wie das freie Naloxon besitzen (Fishman,1973). Weiter zeigt die Untersuchung, daß nahezu das gesamte Naloxon durch den first pass effect metabolisiert wird. Diese Metaboliten sind mit organischen Lösungsmitteln lösbar und zeigen strukturell veränderte Naloxonmoleküle. Die Beschaffenheit dieser veränderten Produkte konnte noch nicht bestimmt werden.
Die Halbwertszeit bei opioidfreien Patienten beträgt 9o Minuten, bei Opioidabhängigen 1oo Minuten und nach einem Entzug 7o Minuten (Fishman,1973).
Bei Messung der Plasmaradioaktivität von Naloxon fand man nach intravenöser Applikation einen schnellen initialen Anstieg, gefolgt von einem Abfall in den nächsten fünf Stunden und eine vollständige Elimination nach 2o Stunden. Nach oraler Applikation fand sich ein rascher Anstieg in den ersten fünfzehn Minuten und zwar waren hier 75 % der Plasmaradioaktivität im Vergleich zur intravenösen Dosis enthalten. Es folgte das Maximum in der dreißigsten Minute; dann trat in den nächsten drei Stunden ein schnellerer Abfall als nach intravenöser Applikation auf. In den folgenden drei Stunden blieb die Plasmaradioaktivität konstant.Vollständig war Naloxon nach oraler Applikation nach 2o Stunden ausgeschieden (Fishman, 1973). Naloxon wurde bei opioidfreien Patienten zu 61 % über den Urin ausgeschieden. Die Ausscheidung erfolgte nach oraler Applikation langsamer als nach intravenöser. Bei opioidabhängigen Patienten wurden in den ersten 6 Stunden 25 % und nach Entzug

37%, insgesamt 67% Naloxon über den Urin ausgeschieden. Die Ausscheidung erfolgte also bei opioidabhängigen Patienten langsamer als bei opioidfreien Patienten (Fishman,1973).

Blutkonzentration nach fünfzehn Minuten:

Opioidabhängige Patienten - 2,o% nach i.v. Applikation
- 2,9% nach dem Entzug (i.v.)

Opioidfreie Patienten - 3,5% nach i.v. Applikation
- 2,5% nach oraler Applikation (Fishman,1973).

Toxizität

Die akute Toxizität von Tilidin und Tilidin + Naloxon (Verhältnis 5o : 4) wurde im 7-Tage-Versuch an Mäusen und Ratten geprüft. In der Tabelle sind die LD_{5o}-Werte wiedergegeben, die sich im Falle von Tilidin + Naloxon auf den Tilidin-Anteil beziehen.

Tierart	Substanz	Applikationsart	LD_{5o} (mg/kg)
Maus	Tilidin	i.g.	385,9
Maus	Tilidin	i.v.	64,9
Ratte	Tilidin	i.g.	299,1
Ratte	Tilidin	i.v.	73,4
Maus	Naloxon	i.g.	636,1
Maus	Naloxon	i.v.	151,4
Ratte	Naloxon	i.g.	928,3
Ratte	Naloxon	i.v.	126,9
Maus	Tilidin + Naloxon	i.g.	481,4
Maus	Tilidin + Naloxon	i.v.	64,5
Ratte	Tilidin + Naloxon	i.g.	52o,4
Ratte	Tilidin + Naloxon	i.v.	7o,3

Bei intragastraler Verabreichung ist die akute Toxizität von Tilidin + Naloxon bei beiden Tierspezies im Vergleich zu der von Tilidin vermindert, während sich bei intravenöser Injektion gleiche Werte ergeben.
Es kommt zunächst zu dem für starke Analgetika typischen Straub'schen Schwanzphänomen, später zum Verlust der Stellreflexe und zu tonisch-klonischen Krämpfen.
Bei Hunden führten 8o mg/kg Tilidin, intragastral verabreicht, zu Ruhelosigkeit, Salivation, hechelnder Atmung, Tremor und schließlich zu tonisch-klonischen Krämpfen bei 2 von 4 Tieren.

16. Symptome, klinische Befunde
siehe 6.

17. Therapie
siehe 7.

18. Besonderheiten
Im Juni 1978 wurde folgendes Telex an die Firma Goedecke gesandt:
Am 22.5.1978 erhielten wir Ihr Eilpaket mit der Literatur über Naloxon. Im Gegensatz zu Ihren Versprechungen, Literatur über die Kombination eines Opioids wie Tilidin mit einem Opioidantagonisten wie Naloxon zur oralen Anwendung mit dem Ausschluß einer Abhängigkeitsentstehung zu liefern, waren hierin lediglich die von der Firma Endopharm an jedermann versandten Literaturstellen über die Anwendung von Naloxon als Opioidantagonist. Unter der Rubrik " Naloxon - Methadon - Kombination " fanden sich fünf Artikel, in denen diese Kombination im Verhältnis eins zu zehn

oder eins zu zwanzig empfohlen wurde, um den parenteralen Mißbrauch des für orale Gabe ausgegebenen Methadons an Heroinabhängige zu verhindern. Es wird hier ausschließlich die schlechte orale Wirksamkeit von Naloxon, die mindestens ein Hundertstel der parenteralen Wirksamkeit beträgt, betont.

Aufgrund des Metabolismus wurde Tilidin fast ausschließlich in der oralen Form von Drogenabhängigen mißbraucht. Es handelt sich demnach um eine Umkehrung des Problems, das in dieser Literatur beschrieben wird, die Sie als Beweis Ihrer Theorien vorlegen.

Wir bitten Sie daher um Übersendung der richtigen Literatur zu den angeschnittenen Fragestellungen, insbesondere über Erfahrungen über eine oral effiziente Dosierung von Naloxon zur Verhinderung einer Drogenabhängigkeit vom Morphiattyp, seine Wirkungseigenschaften in dieser entsprechend hohen Dosierung und zur Frage des analgetischen Wirkverlustes des Opioids in dieser Kombination. Falls es hierzu in der Weltliteratur keine Arbeit gibt, bitten wir um Mitteilung, welches anerkannte Forschungsteam an dieser Fragestellung arbeitet, die ja sensationelle Bedeutung für die gesamte analgetische Behandlung hat.

Aufgrund der übergebenen Literatur wurden wir in der Meinung bestärkt, daß Valoron^{R} N bezüglich Abhängigkeitsentstehung und -erhaltung die gleichen Eigenschaften besitzt wie Valoron^{R}. (Zitatende)

In einer telefonischen Antwort wurden uns keine weiteren Belege offeriert.

Zu einem Zeitpunkt, als die Firma Goedecke noch heftig bestritt, daß Opioidantagonisten die toxischen

Wirkungen des Opioids Tilidin (v.Einem,1978) aufheben, wurde die Kombination Tilidin-Naloxon, also Opioid und Morphiatantagonist, erarbeitet. Obwohl bekannt ist, daß 5oo mg Tilidin 25 mg Heroin in der Wirkung entsprechen (Goodman,Gilman,1975) und von vielen Seiten Dokumentationen über den Opioidcharakter mit mehreren hundert Abhängigkeitsfällen - auch primären - vorgelegt wurden (Beil,1976), schrieb die Firma unter Mißachtung des Beschlußes der Bundesregierung, die Tilidin wegen seines hohen Abhängigkeitspotentials unter die BTM-VV gestellt hatte, daß Tilidin ein geringes Suchtpotential habe und ihnen kein stichhaltiger Abhängigkeitsfall bekannt geworden sei (Goedecke,1978).
Trotzdem wurde nun Tilidin in Kombination mit Naloxon im Verhältnis 5o : 4 ausschließlich zur oralen Applikation in den Handel gebracht. Wenn man nun jedoch die 646 Literaturstellen über Naloxon, die uns von der Firma zum Beweis am 22.5.1978 überreicht wurden, gründlich studiert, stellt man - von der Firma Goedecke unwidersprochen - fest, daß darunter keine einzige ist, die die orale Applikationsform empfiehlt. Ganz im Gegenteil wird immer wieder festgestellt, wie wirkungslos diese im Vergleich zur parenteralen ist. Jasinski und Nutt (1974) stellten fest, daß sie nur 1/125 bis 1/25o der parenteralen beträgt.
Im Methadon-Maintenance Programm wurde daher Naloxon dem Methadon zugefügt. Nach oraler Aufnahme bestand keinerlei Unterschied gegenüber reinem Methadon, jedoch nach parenteraler Aufnahme wurde die Methadonwirkung aufgehoben und es traten Entzugserscheinungen auf. So wurde die mißbräuchliche Verwendung des ausgegebenen Methadons am Schwarzmarkt für Injektionszwecke verhindert. Zaks stellte fest, daß unter 4oo mg Naloxon nach oraler Aufnahme keinerlei opioidblockierende Wirkung auftritt.

Durch die Dosissteigerung des Opioids kann zudem die effektive Wirkdosis von Opioidantagonisten kontinuierlich erhöht werden, wie Zaks (1974) zeigte, wo nach 125o mg Naloxon die Wirkung von 25 mg und von 5o mg Heroin blockiert wurden, jedoch nicht von 75 mg Heroin.
Um eine Wirkung zu erreichen, müßte die Naloxondosis im Valoron^{R} N demnach 1o mal höher sein (4o mg Naloxon in 5o mg Tilidin). Ein effektiver Antagonistenanteil in der Kombination mit dem Opioid würde jedoch auch die analgetische Wirkung aufheben, dies ist der Grund, warum andere Firmen bisher eine solche Kombination nie angeboten haben. Da sich die Naloxonwirkung erst nach einer Stunde entfaltet (Nutt,1974), das Maximum oraler Tilidinwirkung jedoch bei 12,5 Minuten liegt (Goedecke,1978), werden bei Drogenabhängigen nach Abklingen der Tilidinwirkung Entzugserscheinungen auftreten, die nur durch erneute Einnahme von Valoron^{R} N bekämpft werden können.
Im " wissenschaftlichen Packungsprospekt " von Valoron^{R} N sind unverständlicherweise fast ausschließlich Versuche mit parenteraler Gabe beschrieben, wobei das Präparat nur in der oralen Form in den Handel kam.
Die Unterstellung von Valoron^{R} N unter die BTM-VV ist dringendst erforderlich; bis dahin sollten strengste Maßstäbe bei der Verschreibung beachtet werden.

19. Eigene Fälle

Im August 1976 wurde bei einer Patientin ein intraspinales Meningeom bei Th 7-9 operativ entfernt. Drei Wochen nach der Operation bekam die Patientin als Analgetikum abends 2o-25 Tropfen Tilidin. Morgens erwachte sie mit Kribbeln, Ziehen am ganzen Körper und Bauchschmerzen, die nach Valoron^{R}- Gabe sofort verschwanden. Bei stundenlangen Aussetzen von Valoron^{R} traten nach ihren Angaben Waden-,Rücken- und Kreuzschmerzen, Schwitzen, nachts Schlaflosigkeit und Angstzustände auf.

Seit Frühjahr 1977 nahm sie täglich 4 bis 5 mal 2o-25 Tropfen Valoron^{R}, die ihr vom Hausarzt verschrieben wurden. Ab Juni 1978 wurde dann Valoron^{R} N verschrieben, welches sie in der obengenannten Häufigkeit mit einer Dosissteigerung auf jeweils 3o Tropfen einnahm.

Wegen schwerer Entzugserscheinungen wurde die Patientin aus einem auswärtigen Krankenhaus zu uns verlegt und gab am 6.1o.1978 bei uns an, in den letzten Wochen 6 mal pro Tag 4o - 6o Tropfen Valoron^{R} N eingenommen zu haben. Sie klagte über Bauchschmerzen, einen Tremor und Schlaflosigkeit. Es fand sich eine Depression sowie ein Klopfschmerz im BWS-Bereich, Hypalgesie im rechten Bein, Schmerzen im linken Fuß und Blasenentleerungsstörungen.Beim neurologischen Konsil wurde ein Restzustand nach Meningeom-OP festgestellt, wobei Entzugserscheinungen mit generalisierten Schmerzsyndromen deutlich im Vordergrund stehend diagnostiziert wurden.Während des vierwöchigen stationären Aufenthaltes wurde der Patientin Valoron^{R} N abrupt entzogen und sie erhielt keine Analgetika. Bei wiederholten Drogenfreiheitskontrollen konnte eine Schmerzmitteleinnahme ausgeschlossen werden.

2o. Zusammenfassung

Aufgrund der zitierten Literatur und Fällen der Toxikologischen Abteilung der II.Med.Klinik der Technischen Universität München besteht kein Zweifel daran, daß sowohl Valoron^{R} als auch Valoron^{R} N einen opioidartigen Charakter besitzen und damit die gleiche Gefahr bezüglich der Auslösung einer Drogenabhängigkeit vom Morphintyp besitzen wie die anderen Opioide,die der BTM-VV unterstellt sind. Die Beigabe von Naloxon zu Tilidin in der oral applizierbaren Form als Valoron^{R} N ist in dem bisherigen Verhältnis von 4:5o völlig wirkungslos, da beim ersten Leberdurchgang von Naloxon Metaboliten entstehem, die nicht untersucht sind und eine andere Wirkung als Naloxon besitzen. Valoron^{R} N muß daher logischerweise ebenfalls unter die BTM-VV gestellt werden.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft: Kritische Verschreibung dämmt Mißbrauch stark wirksamer Analgetika ein, MÄA 9,(1977),11.
2. Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft: Wichtige Änderungen durch die 8. Betäubungsmittelgleichstellungsverordnung, Deutsches Ärzteblatt 2o, (1978),117o.
3. Boven Van,M.,P.Daenens,N.Bruneel: A Death Case Involving Tilidine, Arch.Tox. 36, (1976), 121-125.
4. Beil,H.-W.: Warnung vor der Verschreibung von Valoron^{R} (Tilidin) an Jugendliche, Hamb.Ärztebl. (1974), 177-178.
5. Beil,H.-W.: Ist der Tilidinmißbrauch gestiegen? Med.Klin. 72,26,(1977),4-6.
6. Beil,H.-W.,A.Trojan: Tilidin (Valoron^{R})-Mißbrauch, MMW 118,2o,(1976),633-638.
7. Berger,H.,M.Börsch-Ising: Zum Mißbrauchspotential von Tilidin (Valoron^{R}), Med.Klin. 74,15,(1979),563-569.
8. Cronheim,G.,P.A.Ware: Int.Pharm.Exp.Ther. 92,(1948), 48-53.
9. Daunderer,M.: Akute Intoxikationen,Rausch- und Suchtmittel,Med.Klin.(1972),Beil.
1o. Daunderer,M.: Akute Intoxikationen,Urban&Schwarzenberg-Verlag, München-Berlin-Wien,(1973).
11. Daunderer,M.: Valoron^{R} - ein gefährlicher Stoff? MÄA 27,(1976),14.
12. Daunderer,M.: Pro und Contra Tilidin,Deutsche Apoth. Zeit. 49,(1977),2o69.
13. Daunderer,M.: Klinischer Entzug bei Tilidin(Valoron^{R}-) abhängigkeit und Nachweis seines Morphiattyps,Deutsche Apoth.Zeit. 36,(1977),1439-144o.

14. Daunderer,M.: Die Auslösung von Entzugserscheinungen bei Tilidinabhängigkeit mit Levallorphan, MÄA 45, (1977),2o.
15. Daunderer,M.,E.Landvogt: Fallbeschreibung einer Valoron^{R} N-Abhängigkeit, Arzn.Tel. 2(1979),9-1o.
16. Dieckhöfer,K.,R.Wolf,R.Scholl: Tilidin(Valoron^{R})-Mißbrauch und -Delir bei chronisch neurologischen Schmerzsyndromen. MMW 119,44,(1977),1431-1432.
17. Economou,G.: Valoron^{R} in der Unfallchirurgie. MMW 11, (1972),5o9-511.
18. Degenring,F.H.,R.Radeck: Die Wirkung von DL-trans-2-Dimethylamino-1-phenyl-cyclohex-3-en-trans-1-carbonsäureäthylester ·HCL auf den Lungenkreislauf beim Menschen im akuten Versuch. Arz.Forsch.(Drug Res.) 22, 3,(1972),58o-582.
19. Einem,J.v.: Schreiben der Fa.Goedecke: "Im April 1978", MÄA 22,(1978),15.
2o. Feldhege,F.-J.,M.Daunderer: Die medizinisch-psychologische Entzugsbehandlung im Rahmen eines ambulanten Therapieprogramms für jugendliche Drogenabhängige ('Fixer'), (1975).
21. Fink,M.,A.Zaks,R.B.Resnick,A.M.Freedman: Narcotic Antagonists in the Treatment of Opiate Dependence, Int.Zeitschr.f.Klin.Pharm.,Ther.u.Tox. 4,(1971),446-454.
22. Fishman,J.,H.Roffwarg,L.Hellman: Disposition of Naloxone-7,8-H in Normal and Narcotic-Dependent Men. Journ.Pharm.and Experim.Therap.,3,(1973),575-58o.
23. Fröhlich,G.: Beobachtung bei der Langzeitbehandlung chronischer Schmerzzustände mit einem neuen Analgetikum (Valoron^{R}), Ther.Woche 16,(1971),1355-1356.
24. Gabka,J.: Die analgetische Potenz von Valoron^{R} N - Bestimmungen der Dosisrelationen durch Reizschwellenmessungen.Krankenhausarzt 51,(1978),436-439.

25. Gattiker,R.,W.Dimai,J.Berlin,G.Hossli: Aufhebung der Atemdämpfung durch Naloxone nach hochdosierter Fentanyl-Anaesthesie in der Gefäßchirurgie. Anaesth. 27,(1978),267-271.
26. Geisler,L.S.,H.-D.Rost,F.Vogel: Doppelblindstudie über das Verhalten der Atmung nach intravenöser Verabreichung von Tilidin und Pentazocin. Prakt. Anästh. 1o,(1975),81-87.
27. Goodman,L.S.,A.Gilman: The pharmakological basis of Therapeutics,5.Aufl.,(1975),268.
28. Goedecke: Produktinformation zu Valoron^{R},(1974), 941/34/VII.
29. Goedecke: Leserzuschrift: Tilidin (Valoron^{R}),MÄA 32,(1977),11.
3o. Goedecke: Kommentar zu Elkapin und Probilin.MÄA 22, (1978),15.
31. Goedecke: Produktinformation zu Valoron^{R} N.(1978), 61o/48/7.
32. Goedecke: Gödecke^{R} Tilidin Injektionslösung.Pharm. Zeit.125,15,(198o),772.
33. Groh,R.,A.Schinders,M.Werringloer: Klinische Erfahrungen mit dem neuen Analgetikum Tilidin-HCL. Med.Klin.66,37,(1971),1241-1245.
34. Härle,F.,H.Niederdellmann: Klinische Prüfung eines neuen Analgetikums bei Schmerzen im Kiefer- und Gesichtsbereich.Med.Welt 21/34,(197o),1453-1455.
35. Hanlon,Th.E.,O.L.McCabe,C.Savage,A.A.Kurland: A Controlled Comparison of Cyclazocine and Naloxone Treatment of the Paroled Narcotic Addict.Int.Pharmacopsychiat.1o,(1975),24o-25o.
36. Hauptmann,A.,W.Ferbert: Die Problematik der Schmerzbekämpfung im Kindesalter aus chirurgischer Sicht. Med.Welt 21/35,(197o),15o6-15o8.

37. Heinzow,B.,H.Lüllmann: Pharmakokinetische Grundlage eines möglichen Mißbrauchs von Valoron^{R} N. Deutsches Ärztebl. 15,(1979),1oo3-1oo6.
38. Hermann,M.,W.Steinbrecher,W.Heldt: Zur Pharmakologie eines neuen stark wirksamen Analgeticums. Arzneim.-Forsch.(Drug Res.) 8, (197o),978-983.
39. Hermann,W.,J.Wiegleb,F.Leuschner: Toxikologische Untersuchungen über ein neues stark wirksames Analgeticum.Arzneim.-Forsch.(Drug Res.) 8,(197o),983-99o.
4o. Hug,P.,J.Kugler,W.Zimmermann,M.Laub,A.Doenicke: Die Wirkung von Naloxon und Levallorphan nach Fentanyl auf Blutgase, EEG und psychodiagnostische Tests.Anaesthesist 27,(1978),28o-286.
41. Jäger,H.: Mehr Sicherheit für Tilidin (Valoron^{R}). Gleichstellung durch Betäubungsmittelverordnung. Ärztl.Praxis,Leitartikel vorgesehen,(1977).
42. Jakob,F.J.: Drogen-Notfälle.Fortschr.Med. 94,(1976), 1218-1222.
43. Jasinski,D.R.,J.G.Nutt:in:Proceedings of the Comitee on Problems of Drug Dependence.National Academy of Sciences, National Research Council,(1973),1o8-118.
44. Jasinski,D.R.,J.D.Griffith,C.B.Carr,C.W.Gorodetzky, M.P.Kullberg:in:Proceedings of the Comitee on Problems of Sciences, National Research Council,(1974), 88-95.
45. Klapetek,J.: Langzeitanwendung von Valoron^{R} bei Trigeminusneuralgien.Med.Welt 22/39,(1971),1523-1526.
46. Klapetek,J.: 3o Monate Valoron^{R}-Behandlung bei Trigeminusneuralgie.Med.Welt 23/35,(1972),1172-1174.
47. Klapetek,J.: Valoron^{R}-Intoxikation bei Selbstmordversuch.MMW 115,4,(1973),113-115.

48. Kurland,A.,T.Hanlon,O.L.McCabe: Naloxone and the Narcotic Abuser: A Controlled Study of Partial Blockade.Int.Journ. of the Addictions 9(5), (1974),663-672.

49. Kurland,A.,O.L.McCabe,T.Hanlon: Contingent Naloxone (N-allylnoroxymorphone) Treatment of the Paroled Narcotic Addict.Int.Pharmacopsychiat. 1o,(1975), 157-168.

5o. Kurland,A.,O.L.McCabe: Rapid Detoxifikation of the Narcotic Addict With Naloxone Hydrochloride.Journ. of Clin.Pharmac.,(1976),66-75.

51. Kurland,A.,O.L.McCabe,T.Hanlon: Contingent Naloxone Treatment of the Narcotic Addict: A Pilot Study. Int.Journ. of the Addictions 11(1),(1976),131-142.

52. Kuschinsky,G.,H.Lüllmann: Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie.Thieme Verl.,Stuttg., 7.Aufl.,(1978).

53. Langrehr,D.: Antagonisten morphinartiger Analgetika Anaesthesist 27,(1978),257-258.

54. May,B.,G.Prack,H.J.Rosenstock: Akute und chronische Folgeerscheinungen des Drogenabusus bei jugendlichen Patienten.Schlesw.-Holst.Ärztebl. 1o,(1978),646-648.

55. Moyes,D.G.,H.G.G.Kingston: The Respiratory Effects of Tilidine Hydrochloride.Med.Journ. 49,(1975),1297-1298.

56. Ringwelski,L.: Analogrechneranalyse der Radioaktivitätskinetik beim Menschen nach oraler Gabe von Tilidin HCL-^{14}C.Int.J.Clin.Pharmacol. 11,(1975),177-184.

57. Romagnoli,A.,A.S.Keats: Comparative respiratory depression of tilidine and morphine.Clin.Pharmac. 5, (1975),523-528.

58. Schaer,H.,K.Baasch,F.Reist: Die Atemdepression nach Fentanyl und ihre Antagonisierung mit Naloxone. Anaesthesist 27,(1978),259-266.

59. Schmid,G.,H.Röthlein: Valoron^{R}-Behandlung chronischer Schmerzzustände eines internistischen Krankengutes. Zeitschr.f.Allgem.med./D.Landarzt 48,(1972),878-879.

6o. Schuberth,P.-K.: Ein Fall von Valoron^{R}-Abhängigkeit. Ther.d.Gegenw. 114,(1975),387-394.

61. Scholz, H.R.: Schmerzbehandlung mit Valoron^{R} in der Gynäkologie.Ther.Woche 36, (1972),2983-2986.

62. Tammisto,T.,S.Takki,K.Aromaa,L.Jankman: Comparison of pethidine and tilidine in man. Acta anaesth.scand. 54,(1974),5-24.

63. Tammisto,T.,I.Tiglerstedt: Respiratory Depressant Action of Tilidine during N_2O + O_2 Anaesthesia.Acta anaesth.scand. 2o,(1976), 378-382.

64. Teicher,H.,H.G.Stelzer: Valoron^{R} in der klinischen Prüfung.Med.Welt 21/34,(197o),1456-146o.

65. Tomek,H.: Valoron^{R}, ein neues Analgetikum zur Behandlung postoperativer Schmerzzustände.Ther.d.Gegenw., (1972),1139-1146.

66. Trojan,A.,H.W.Beil,H.Berger,M.Daunderer,G.Heckmann, E.Hieber-Landvogt,B.Kellermann,H.Söllner: Zur Frage der "primären" Abhängigkeit von Tilidin (Valoron^{R} und Valoron^{R} N).Öff.Gesundh.-Wesen 41,(1979),864-87o.

67. Vollmer,K.-O.,H.Achenbach: Zum Metabolismus von DL-trans-Dimethylamino-1-phenylcyclohex-3-en-trans-1-carbonsäureäthylester-hydrochlorid.Arzneim.Forsch. (Drug Res.) 24,9,(1974),1237-1242.

68. Vollmer,K.-O.,A.Poisson: Zur Humanpharmakokinetik des neuen stark wirksamen Analgetikums DL-trans-2-Dimethylamino-1-phenyl-cyclohex-3-en-trans-1-carbonsäureäthylester-hydrochlorid.Arzneim.Forsch. 2o,(197o), 992-998.

69. Wieck,H.H.,M.Hermann,G.P.Heinrich: Beitrag zur Analyse des Abhängigkeits- und Mißbrauchspotential von Tilidin (Valoron^{R}).Ther.Woche 27,(1977),3183-3198.

Herrn Prof.W.Forth und Herrn Prof.N.Weger danke ich für die Übernahme und Durchsicht dieser Arbeit.

Herrn Dr.M.Daunderer gilt mein besonderer Dank für die Überlassung des Themas und die hilfreiche Unterstützung in allen Schwierigkeiten sowie den gemeinsamen Veröffentlichungen über dieses Thema.

LEBENSLAUF

Am 3o.5.1952 wurde ich in München als zweites Kind des Regierungsrates Karl Landvogt und seiner Ehefrau Ottilie, geb. Schöttl geboren.
Nach Besuch der Dom-Pedro-Volksschule in München legte ich am Louise-Schröder-Gymnasium in München 1971 das Abitur ab.
1972 begann ich das Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität in München und erhielt im Juli 198o dort nach dem 3.Staatsexamen die Approbation.
1974 heiratete ich Dr.Dipl.Phys. Konrad Hieber.
Seit August 198o bin ich ärztlich tätig.